

**ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА ПЛОДОВ АРОНИИ ЧЕРНОПЛОДНОЙ (*ARONIA MELANOCARPA*
(*MICHX.*) *ELLIOT*) НА ЭРИТРОИДНЫЙ РОСТОК КРОВЕТВОРЕНИЯ В УСЛОВИЯХ
ЦИТОСТАТИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ**

К.М.Кириленко, О.Ю. Рыбалкина

Научный руководитель: к.б.н. О.Ю. Рыбалкина

Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д.Гольдберга
Томского НИМЦ

Россия, г. Томск, пр. Ленина, 3, 634028

E-mail: kirillkirilenkotomsk@gmail.com

**THE EFFECT OF THE BLACK CHOKEBERRY FRUIT EXTRACT (*ARONIA MELANOCARPA*
(*MICHX.*) *ELLIOT*) ON THE THE HEMATOPOIETIC ERYTHROID LINEAGE UNDER
CONDITIONS OF THE CYTOSTATIC EFFECT.**

K.Kirilenko, O. Rybalkina

Scientific supervisor: PhD O.Yu. Rybalkina

Goldberg Scientific Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine

Russia, Tomsk, Lenin Ave, 3, 634028

E-mail: kirillkirilenkotomsk@gmail.com

Abstract. *This study researches the effect of the black chokeberry fruit extract (Aronia melanocarpa (michx.) Elliot) on the the hematopoietic erythroid lineage under conditions of the cytostatic effect. The study is important today because oncological patients undergoing cytostatic chemotherapy have noticeable suppression of the hematopoietic erythroid lineage, and, as a result, the development of anemic syndrome. Yet there are few ways of correcting the anemic syndrome. The aim of this work is to study the effect of the black chokeberry fruit extract (Aronia melanocarpa (michx.) Elliot) on the the hematopoietic erythroid lineage under conditions of the cytostatic effect. The suppressed model of the hematopoietic erythroid lineage was cytostatic myelosuppression induced by a single [acute] dosing of doxorubicin to healthy mice intraperitoneally at the maximum tolerated dose (6 mg/kg). The experiments were performed on 78 female C57BL/6 mice, the black chokeberry fruit extract (Aronia melanocarpa (michx.) Elliot) was injected into the mice daily per os. at a dose of 5 ml/kg for 14 days, 24 hours after a single [acute] dose of doxorubicin. As expected, the injection of doxorubicin at the maximum tolerated dose leads to the evident suppression of the hematopoietic erythroid lineage. The course introduction of the black chokeberry fruit extract (Aronia melanocarpa (michx.) Elliot) had a stimulating effect on the processes of erythropoiesis under conditions of cytostatic myelosuppression.*

Введение. Цитостатическая химиотерапия является одним из самых эффективных и распространенных средство в борьбе с новообразованиями, но известно, что препараты цитостатического ряда имеют ряд нежелательных эффектов особенно со стороны быстроделющихся тканей. Одним из таких побочных эффектов является угнетение костномозгового кроветворения, в частности, эритропоэза, что приводит к развитию анемического синдрома [1, 2]. Существует небольшое количество способов и средств, снижающих анемический синдром, которые не лишены своих

собственных побочных эффектов или не могут быть широко использованы в лечебной практике. Таким образом, поиск препаратов или средств, способных снижать анемический синдром, возникающий на фоне цитостатической химиотерапии, это актуальная проблема для онкологии, в том числе, для онкофармакологии. Подающим надежды направлением является поиск препаратов на основе природных соединений, снижающих анемический синдром. Перспективным в этом направлении могут быть фенольные соединения, в частности, антоцианы. К антоциансодержащим растениям относятся растений рода *Aronia*. Так, имеются исследования, доказывающие о противоопухолевых действиях аронии черноплодной (*Aronia melanocarpa (michx.) Elliot*), о способности понижать анемический синдром, возникающий на фоне развития сахарного диабета [3, 4]. Цель исследования – изучить влияние экстракта плодов аронии черноплодной (*Aronia melanocarpa (michx.) Elliot*) на эритроидный росток кроветворения в условиях цитостатического воздействия.

Материалы и методы. Эксперимент проведен на 78 мышах-самках линии C57BL/6. В качестве модели угнетения эритроидного ростка кроветворения использовалась цитостатическая миелосупрессия, вызванная однократным внутрибрюшинным введением доксорубина в дозе 6 мг/кг (максимально переносимая доза). Доксорубин – широко используемый в онкологической практике цитостатический препарат антрациклинового ряда. Спиртовой экстракт плодов рябины черноплодной (*Aronia melanocarpa (michx.) Elliot*), предоставленный кафедрой фармакогнозии с курсами ботаники и экологии СибГМУ, вводили мышам ежедневно *per os* в дозе 5 мл/кг в течение 14 суток, спустя 24 часа после однократного введения доксорубина. Показатели периферической крови (общее количество эритроцитов, гемоглобин, гематокрит, ретикулоциты), костного мозга (общее количество миелокариоцитов, миелограммы) и его клональной активности определяли на 0, 3, 5, 7, 10, 12 и 15 сут после введения цитостатика стандартными гематологическими методами [5]. Статистическая обработка результатов производилась с использованием непараметрических методов Вилкоксона-Манна-Уитни [6].

Результаты. Однократное введение здоровым мышам доксорубина в максимально переносимой дозе (6 мг/кг) одинаково угнетало все ростки гемопоэза. В периферической крови животных наблюдалась ретикулоцитопения, максимальное падение числа ретикулоцитов наблюдалось на 5 сутки эксперимента: их количество снизилось в 3,8 раза относительно показателя группы интактного контроля. Содержание эритроцитов в периферической крови на 3 и 5 сутки эксперимента было достоверно ниже контрольной группы, на 5 сутки эксперимента содержание гемоглобина было также достоверно ниже группы интактного контроля. Уровень гематокрита на протяжении всего эксперимента достоверно не отличался от фоновых значений. Аналогичные результаты выявлены при оценке основных показателей миелограмм и клональной активности в костном мозге. При изучении колониеобразующей способности кроветворных клеток-предшественников эритропоэза в костном мозге у мышей, получавших доксорубин, выявлено достоверное снижение содержания КлОЕ-Э и КОЕ-Э на 3, 5, 7 сут после инъекции цитостатика, с последующим их восстановлением на 15 сут.

Курсовое введение экстракта плодов аронии черноплодной (*Aronia melanocarpa (michx.) Elliot*) оказало стимулирующее действие на процесс эритропоэза у мышей в условиях цитостатического угнетения эритроидного ростка кроветворения. Так, на 3, 10 сутки эксперимента включение экстракта плодов аронии черноплодной (*Aronia melanocarpa (michx.) Elliot*) в схему химиотерапии приводило к достоверному росту содержания общего количества эритроцитов, содержания гемоглобина, уровня

гематокрита в периферической крови животных относительно группы монокимиотерапии. На 3-12 сутки эксперимента количество ретикулоцитов у животных, получавших экстракт, было достоверно выше значений относительно таковых показателей в группе мышей, получавших только доксорубин (монокимиотерапия). Анализ миелограмм показал достоверное увеличение содержания эритроидных клеток в костном мозге в группе мышей, получавших растительный препарат, на 3 (в 3,4 раза), 5 (в 2,2 раза), 7 (в 1,8 раза), 10 (1,6 раза), 12 (1,3 раза) сутки эксперимента относительно группы монокимиотерапии. Анализ колониеобразующей способности костного мозга мышей после применения экстракта плодов аронии черноплодной (*Arónia melanocárpa* (Michx.) Elliot) на фоне однократного цитостатического воздействия на 5, 12 и 15 сут после инъекции цитостатика. Так, количество КлОЕ-Э на 12 и 15 сут эксперимента достоверно повысилось в 1,4 и 2,0 раза соответственно относительно этого показателя в группе монокимиотерапии. На 5 сут наблюдалось увеличение числа КОЕ-Э в 3,0 раза.

Заключение. Курсовое применение экстракта плодов аронии черноплодной (*Arónia melanocárpa* (Michx.) Elliot) в дозе 5 мл/кг на фоне доксорубин-индуцированного угнетения эритроидного роста кроветворения препятствует развитию анемического синдрома за счет мобилизации эритроидных клеток-предшественников костного мозга, что приводит к увеличению выхода клеток эритроидного роста кроветворения из костного мозга в периферическую кровь животных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Королева И.А., Копп М.В., Шаплыгин Л.В. Профилактика и коррекция нейтропении и анемии, вызванных противоопухолевой химиотерапией // Клиническая онкогематология. – 2012. - №3. - С. 246-254.
2. Ludwig H., Van Belle S., Barrett-Lee P., Birgegård G., Bokemeyer C., Gascón P., Kosmidis P., Krzakowski M., Nortier J., Olmi P., Schneider M., Schrijvers D. (2004). The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. Eur J Cancer, no. 15, pp. 2293-2306.
3. Ciocoiu M., Miron A., Bădescu M. (2008). New polyphenolic extracts for oxidative stress treatment in experimental diabetes. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi., no. 112, pp. 757-763.
4. Thani N.A., Keshavarz S., Lwaleed B.A., Cooper A.J., Rooprai H.K. (2014). Cytotoxicity of gemcitabine enhanced by polyphenolics from Aronia melanocarpa in pancreatic cancer cell line AsPC-1. J Clin Pathol., no. 67, pp. 949-954.
5. Новицкий В.В. Методические разработки практических занятий по курсу гематологии для студентов медико-биологического факультета с элементами УИРС. – Томск, 1986. – 125 с.
6. Гмурман В.Е. Теория вероятностей и математическая статистика: учеб. Пособие для вузов. – М: Высш. шк., 2002. – 479 с.